

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
15. März 2001 (15.03.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 01/17981 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07D 271/113,
413/12, A61K 31/4245, A61P 3/10

Im Haindell 1, 65843 Sulzbach (DE). BARINGHAUS,
Karl-Heinz; Weingartenstrasse 31, 61200 Wölfersheim
(DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/08150

(22) Internationales Anmeldedatum:
22. August 2000 (22.08.2000)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
199 42 354.7 4. September 1999 (04.09.1999) DE

(71) Anmelder: AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND
GMBH [DE/DE]; Brüningstrasse 50, 65929 Frankfurt
(DE).

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,
MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL,
TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eura-
sisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI,
FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI-Patent
(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE,
SN, TD, TG).

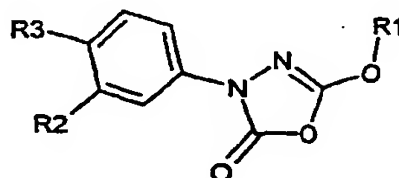
(72) Erfinder: PETRY, Stefan; Johannesallee 12, 65929
Frankfurt (DE). SCHOENAFINGER, Karl; Holunder-
weg 8, 63755 Alzenau (DE). MUELLER, Guenter;

Veröffentlicht:
— Mit internationalem Recherchenbericht.

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: SUBSTITUTED 3-PHENYL-5-ALKOXI-1,3,4-OXDIAZOL-2-ONES AND THEIR USE AS LIPASE INHIBITORS

(54) Bezeichnung: SUBSTITUIERTE 3-PHENYL-5-ALKOXI-1,3,4-OXDIAZOL-2-ONE UND IHRE VERWENDUNG ALS LI-
PASE-HEMMER



(1)

(57) Abstract: The invention relates to substituted 3-phenyl-5-alkoxy-1,3,4-oxdiazol-2-ones of formula (1) and their physiologically compatible salts and optical isomers, R¹ meaning C₁-C₆-alkyl, C₃-C₉-cycloalkyl, both of which can be optionally substituted, and R² and R³ meaning, independently of each other, hydrogen, C₆-C₁₀-aryl, C₃-C₈-cycloalkyl, C₆-C₁₀-aryloximethyl, O-benzyl, O-C₆-C₁₀-aryl, O-C₃-C₈-cycloalkyl, O-C₁-C₆-alkyl, SO₂-NH-C₁-C₆-alkyl, SO₂-NH-(2,2,6,6-tetramethylpiperidin-4-yl), SO₂-NH-C₃-C₈-cycloalkyl, SO₂-N(C₁-C₆-alkyl)₂ or COX, X representing O-C₁-C₆-alkyl, NH-C₁-C₆-alkyl, NH-C₃-C₈-cycloalkyl or N(C₁-C₆-alkyl)₂; on the condition that the substituents R² and R³ can be partially optionally substituted and that they do not mean hydrogen at the same time. The invention also relates to a method for producing the inventive 3-phenyl-5-alkoxy-1,3,4-oxdiazol-2-ones. The compounds present an inhibiting effect on the hormone-sensitive lipase HSL.

(57) Zusammenfassung: Es werden substituierte 3-Phenyl-5-alkoxy-1,3,4-oxdiazol-2-onen der Formel (1) beschrieben sowie deren physiologisch verträglichen Salze und optischen Isomere, worin R¹ C₁-C₆-Alkyl, C₃-C₉-Cycloalkyl, die beide gegebenenfalls substituiert sein können, und R² und R³ unabhängig voneinander Wasserstoff, C₆-C₁₀-Aryl, C₃-C₈-Cycloalkyl, C₆-C₁₀-Aryloximethyl, O-Benzyl, O-C₆-C₁₀-Aryl, O-C₃-C₈-Cycloalkyl, O-C₁-C₆-Alkyl, SO₂-NH-C₁-C₆-Alkyl, SO₂-NH-(2,2,6,6-tetramethylpiperidin-4-yl), SO₂-NH-C₃-C₈-Cycloalkyl, SO₂-N(C₁-C₆-Alkyl)₂ oder COX bedeuten, wobei X für O-C₁-C₆-Alkyl, NH-C₁-C₆-Alkyl, NH-C₃-C₈-Cycloalkyl oder N(C₁-C₆-Alkyl)₂ steht, und der Massgabe, dass die Substituenten R² und R³ zum Teil gegebenenfalls substituiert sein können und beide nicht gleichzeitig Wasserstoff bedeuten. Ebenfalls beschrieben ist ein Verfahren zu deren Herstellung. Die Verbindungen zeigen eine hemmende Wirkung an der hormonsensitiven Lipase, HSL.

WO 01/17981 A1



— Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen.

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

Beschreibung

SUBSTITUIERTE 3-PHENYL-5-ALKOXI-1,3,4-OXDIAZOL-2-ONE UND IHRE VERWENDUNG ALS LIPASE-HEMMER

5

Die Erfindung betrifft substituierte 3-Phenyl-5-alkoxi-1,3,4-oxdiazol-2-one, die eine hemmende Wirkung an der hormonsensitiven Lipase, HSL, zeigen.

10

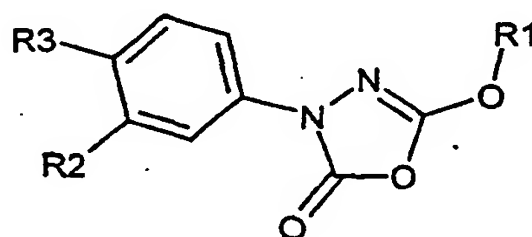
Bestimmte 5-Alkoxi-1,3,4-oxdiazol-2-one mit einem ortho-substituierten Phenylring als Substituenten oder mit ankondensierten fünf- oder sechsgliedrigen Ringen besitzen anthelmintische (DE-A 26 04 110) und insektizide Wirkung (DE-A 26 03 877, EP-B 0 048 040, EP-B 0 067 471).

15

Bestimmte 5-Phenoxy-1,3,4-oxdiazol-2-one mit einem ortho-substituierten Phenylring als Substituenten zeigen endoparasitizide Wirkung (EP-A 0 419 918).

Ziel der Erfindung war es nun, Verbindungen zu finden, die eine hemmende Wirkung an der hormonsensitiven Lipase, HSL, zeigen.

20 Dies wurde erreicht mit den substituierten 3-Phenyl-5-alkoxi-1,3,4-oxdiazol-2-onen der allgemeinen Formel 1,

1

worin

25

R¹: C₁-C₆-Alkyl, C₃-C₉-Cycloalkyl, wobei beide Gruppen gegebenenfalls durch Phenyl, das wiederum durch Halogen, C₁-C₄-Alkyl, O-C₁-C₄-Alkyl, Nitro, CF₃, ein- oder mehrfach substituiert sein kann, O-C₁-C₄-Alkyl, S-C₁-C₄-Alkyl, N(C₁-C₄-Alkyl)₂ ein- oder mehrfach substituiert sind und

- R^2 und R^3 unabhängig voneinander Wasserstoff, C_6 - C_{10} -Aryl, C_3 - C_8 -Cycloalkyl, gegebenenfalls durch C_1 - C_4 -Alkyl substituiertes C_6 - C_{10} -Aryloximethyl, gegebenenfalls durch Halogen, CF_3 oder C_1 - C_4 -Alkyl ein- oder mehrfach substituiertes O-Benzyl, O- C_6 - C_{10} -Aryl oder O- C_3 - C_8 -Cycloalkyl, ein- oder mehrfach durch Fluor, C_6 - C_{10} -Aryl oder Amino substituiertes O- C_1 - C_6 -Alkyl, wobei Amino wiederum durch C_1 - C_4 -Alkyl ein- oder mehrfach substituiert sein kann, SO_2 -NH- C_1 - C_6 -Alkyl, gegebenenfalls durch $N(C_1$ - C_6 -Alkyl) $_2$ substituiert, SO_2 -NH-(2,2,6,6-tetramethylpiperidin-4-yl), SO_2 -NH- C_3 - C_8 -Cycloalkyl, gegebenenfalls durch C_1 - C_4 -Alkyl ein- oder mehrfach substituiert, SO_2 -N(C_1 - C_6 -Alkyl) $_2$ oder COX bedeuten, wobei X für O- C_1 - C_6 -Alkyl, NH- C_1 - C_6 -Alkyl, NH- C_3 - C_8 -Cycloalkyl oder $N(C_1$ - C_6 -Alkyl) $_2$ steht, und $N(C_1$ - C_6 -Alkyl) $_2$ auch für Pyrrolidino, Piperidino, Morpholino, Thiomorpholino oder Piperazino stehen kann, die gegebenenfalls durch C_1 - C_4 -Alkyl, Benzyl, C_6 - C_{10} -Aryl, CO- C_1 - C_4 -Alkyl, CO- C_6 - C_{10} -Aryl, CO-O- C_1 - C_4 -Alkyl, SO_2 - C_1 - C_4 -Alkyl oder SO_2 - C_6 - C_{10} -Aryl substituiert sein können, mit der Maßgabe, dass R^2 und R^3 nicht gleichzeitig Wasserstoff bedeuten sowie deren physiologisch verträgliche Salze und optische Isomere.
- Die erwähnten Arylreste können gegebenenfalls mit C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_4 -Alkoxi, Halogen, Trifluormethyl ein- oder mehrfach substituiert sein. Die erwähnten Cycloalkylreste können gegebenenfalls mit C_1 - C_4 -Alkyl ein- oder mehrfach substituiert sein und die erwähnten Alkylreste können durch Hydroxi, Di- C_1 - C_4 -alkylamino und Fluor substituiert sein. Halogen steht für Fluor, Chlor, Brom, bevorzugt für Fluor und Chlor.
- Bevorzugt sind substituierte 3-Phenyl-5-alkoxi-1,3,4-oxdiazol-2-one der Formel 1, worin einer der Reste R^2 oder R^3 Wasserstoff bedeutet.
- Besonders bevorzugt sind substituierte 3-Phenyl-5-alkoxi-1,3,4-oxdiazol-2-one der Formel 1, worin R^1 C_1 - C_6 -Alkyl, das gegebenenfalls durch Phenyl substituiert sein kann, bedeutet.

Besonders bevorzugt sind ferner substituierte 3-Phenyl-5-alkoxi-1,3,4-oxdiazol-2-one der Formel 1, worin

R^2 und R^3 unabhängig voneinander Wasserstoff, C_6-C_{10} -Aryl, C_3-C_8 -Cycloalkyl,

5 gegebenenfalls durch C_1-C_4 -Alkyl substituiertes C_6-C_{10} -Aryloximethyl,
 gegebenenfalls durch C_1-C_4 -Alkyl oder Halogen ein- oder mehrfach
 substituiertes O-Benzyl O- C_6-C_{10} -Aryl oder O- C_3-C_8 -Cycloalkyl, ein- oder
 mehrfach durch Fluor, C_6-C_{10} -Aryl oder Amino substituiertes O- C_1-C_6 -Alkyl,
 wobei Amino wiederum durch C_1-C_4 -Alkyl ein- oder mehrfach substituiert sein
10 kann, $SO_2-NH-C_1-C_6$ -Alkyl, gegebenenfalls durch $N(C_1-C_6-Alkyl)_2$ substituiert,
 $SO_2-NH-(2,2,6,6-tetramethylpiperidin-4-yl)$, $SO_2-NH-C_3-C_8$ -Cycloalkyl,
 substituiert durch C_1-C_4 -Alkyl, $SO_2-N(C_1-C_6-Alkyl)_2$ oder $CO-N(C_1-C_6-Alkyl)_2$
 bedeuten, und
 $N(C_1-C_6-Alkyl)_2$ auch für Piperidino, Morpholino oder Piperazino stehen kann,
15 die gegebenenfalls durch C_1-C_4 -Alkyl substituiert sein können.

Ganz besonders bevorzugt sind auch substituierte 3-Phenyl-5-alkoxi-1,3,4-oxdiazol-2-one der Formel 1, worin

R^2 Wasserstoff, C_6-C_{10} -Aryl, O- C_6-C_{10} -Aryl, gegebenenfalls durch C_1-C_4 -Alkyl
20 substituiertes C_6-C_{10} -Aryloximethyl, O-Benzyl, ein- oder mehrfach durch Fluor
 oder Amino substituiertes O- C_1-C_6 -Alkyl, wobei Amino wiederum durch C_1-C_4 -
 Alkyl ein- oder mehrfach substituiert sein kann, gegebenenfalls durch C_1-C_4 -
 Alkyl ein- oder mehrfach substituiertes O- C_3-C_8 -Cycloalkyl und
 R^3 Wasserstoff, C_6-C_{10} -Aryl, C_3-C_8 -Cycloalkyl, gegebenenfalls durch C_1-C_4 -Alkyl
25 oder Halogen ein- oder mehrfach substituiertes O- C_6-C_{10} -Aryl oder O- C_3-C_8 -
 Cycloalkyl, ein- oder mehrfach durch Fluor substituiertes O- C_1-C_6 -Alkyl, SO_2 -
 $NH-C_1-C_6$ -Alkyl, gegebenenfalls durch $N(C_1-C_6-Alkyl)_2$ substituiert, SO_2-NH -
 (2,2,6,6-tetramethylpiperidin-4-yl), $SO_2-NH-C_3-C_8$ -Cycloalkyl, ein- oder
 mehrfach substituiert durch C_1-C_4 -Alkyl, $SO_2-N(C_1-C_6-Alkyl)_2$ oder $CO-N(C_1$ -
30 $C_6-Alkyl)_2$ bedeuten, und
 $N(C_1-C_6-Alkyl)_2$ auch für Piperidino, Morpholino oder Piperazino steht, die
 gegebenenfalls durch C_1-C_4 -Alkyl substituiert sein können.

Ganz besonders bevorzugt sind substituierte 3-Phenyl-5-alkoxy-1,3,4-oxdiazol-2-one der Formel 1, worin

R¹ für Methyl, Ethyl, Butyl, Isopropyl oder Benzyl steht und

R² für Wasserstoff, Trifluormethoxi, Trifluorbutoxi, 3,3,5,5-

5 Tetramethylcyclohexyloxi, Benzyloxi, Phenoxi, Phenyl, 2-Diethylamino-ethyloxi oder 3-Methylphenoxi-methyl, und

R³ für Wasserstoff, Trifluormethoxi, 3,3,5,5-Tetramethylcyclohexyloxi, Phenoxi, 4-Chlorphenoxi, Cyclohexyl, Phenyl, Morpholinosulfonyl, 3,3,5-

10 Trimethylcyclohexyl-aminosulfonyl, 2,2,6,6,-Tetramethyl-piperidin-4-yl-aminosulfonyl, 2-(Diisopropylaminoethyl)amino-sulfonyl, 4-Methyl-piperazin-1-yl-sulfonyl, 3,3,-Dimethylpiperidino-carbonyl oder 3,5-Dichlorphenoxi stehen.

Ganz besonders bevorzugt sind ferner substituierte 3-Phenyl-5-alkoxy-1,3,4-oxdiazol-2-one der Formel 1, worin

15 R¹ für Methyl, Ethyl, Butyl, Isopropyl oder Benzyl steht und

R² für Wasserstoff, Trifluormethoxi, 3,3,5,5-Tetramethylcyclohexyloxi, Benzyloxi oder Phenoxi und

R³ für Wasserstoff, Trifluormethoxi, 3,3,5,5-Tetramethylcyclohexyloxi, Phenoxi, Cyclohexyl, Phenyl, Morpholinosulfonyl oder 3,3,5-Trimethylcyclohexyl-aminosulfonyl stehen.

20

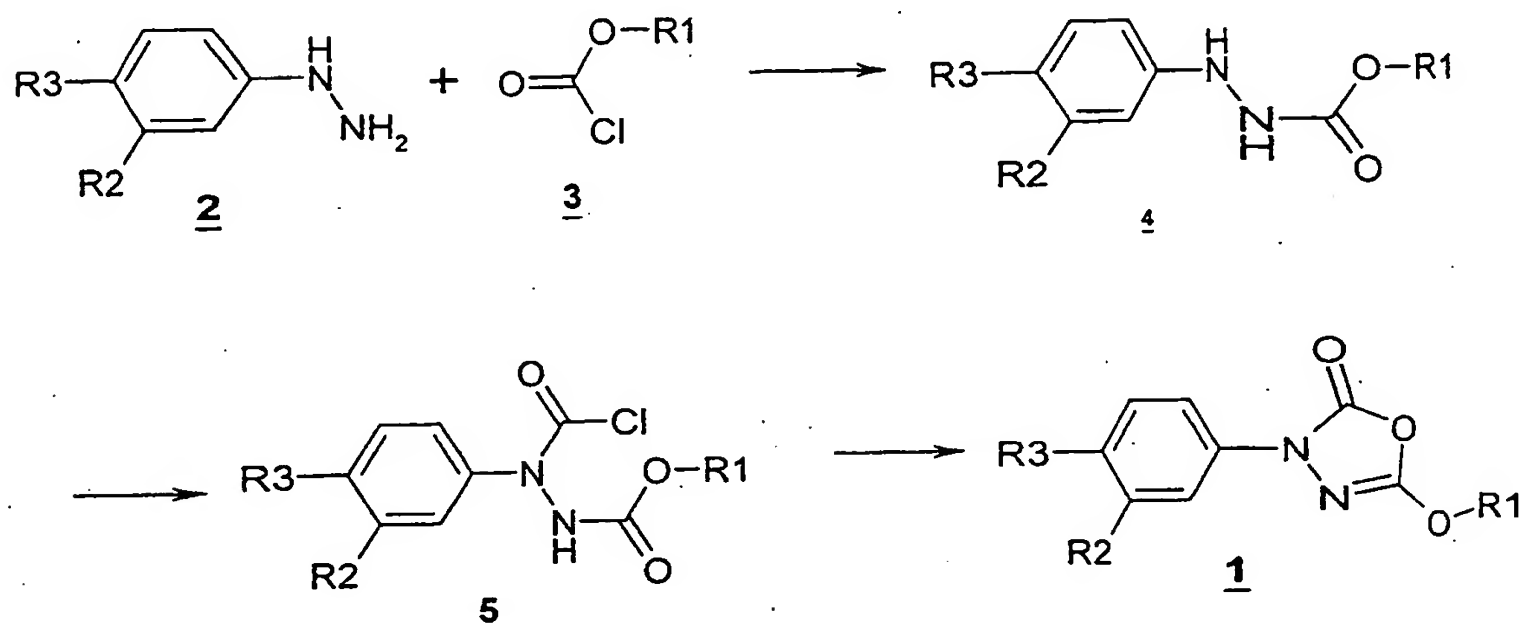
Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel 1 besitzen eine überraschende hemmende Wirkung an der hormonsensitiven Lipase, HSL, einem allosterischen Enzym in Adipozyten, das durch Insulin gehemmt wird und für den

25 Abbau von Fetten in Fettzellen und damit für die Überführung von Fettbestandteilen in die Blutbahn verantwortlich ist. Eine Hemmung dieses Enzyms entspricht also

einer insulinähnlichen Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen, die letztlich zu einer Verminderung von freien Fettsäuren im Blut und von Blutzucker führt. Sie können also eingesetzt werden bei Entgleisungen des Stoffwechsels wie zum

30 Beispiel beim nicht insulinabhängigen Diabetes Mellitus, beim diabetischen Syndrom und bei direkter Schädigung des Pankreas.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel 1



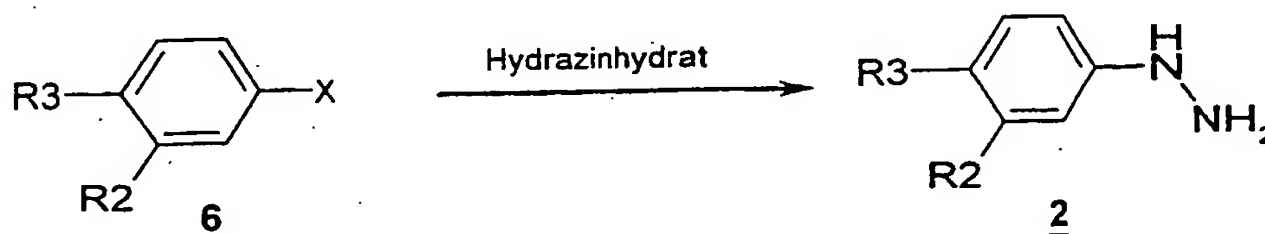
kann nach an und für sich bekannten Methoden auf verschiedenen Wegen erfolgen. Beispielsweise kann die Herstellung der substituierten 3-Phenyl-5-alkoxy-1,3,4-oxdiazol-2-one der allgemeinen Formel 1 erfolgen, durch Umsetzung von

5 Hydrazinen der allgemeinen Formel 2 mit Chlorameisensäureestern der Formel 3 oder anderen reaktiven Kohlensäureesterderivaten, worin R¹, R² und R³ wie oben definiert sind, zu den Verbindungen der Formel 4, welche mit Phosgen, Carbonyldiimidazol oder Diphosgen acyliert und zyklisiert werden zu den Verbindungen der Formel 1. Da bei diesen Reaktionen in der Regel Säuren

10 freigesetzt werden, empfiehlt es sich zur Beschleunigung Basen wie Pyridin, Triethylamin, Natronlauge oder Alkalicarbonat zuzusetzen. Die Reaktionen können in weiten Temperaturbereichen durchgeführt werden. In der Regel hat es sich als vorteilhaft herausgestellt, bei 0°C bis zum Siedepunkt des verwendeten Lösungsmittels zu arbeiten. Als Lösemittel kommen beispielsweise Methylenchlorid,

15 THF, DMF, Toluol, Essigester, nHeptan, Dioxan, Diethylether zu Einsatz.

Die Hydrazine der Formel 2 sind kommerziell erhältlich oder lassen sich nach bekannten Methoden zB. durch Diazotierung der entsprechenden Aniline mit



nachfolgender Reduktion oder durch nukleophile Substitution von entsprechend substituierten Phenylderivaten 6 (X= F, Cl, Br, I, OSO₂CF₃) mit Hydrazinhydrat herstellen. Solche geeignete Phenylderivate können Nitro substituierte

- 5 Halogenbenzole, vorzugsweise Fluor- und Chlor-nitrobenzole sein, aus denen sich an geeigneter Stelle im Syntheseweg durch Reduktion und Umsetzung mit Acylierungs- oder Alkylierungsmitteln, wie beispielweise Säurechloriden, Anhydriden, Isocyanaten, Chlorameisensäureestern, Sulfonsäurechloriden oder Alkyl- und Arylalkyl-halogeniden, die erfindungsgemäßen Verbindungen herstellen lassen.

10

Die Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel 1 wurde an folgendem Enzymtestsyttem geprüft:

Enzympräparation:

15

Präparation der partiell gereinigten HSL:

- Isolierte Rattenfettzellen werden aus Nebenhodenfettgewebe von nicht-behandelten männlichen Ratten (Wistar, 220-250 g) durch Kollagenasebehandlung gemäß publizierter Verfahren gewonnen (z.B. S. Nilsson et al., Anal. Biochem. 158, 1986, 399 – 407; G. Fredrikson et al., J. Biol. Chem. 256, 1981, 6311 – 6320; H. Tornquist et al., J. Biol. Chem. 251, 1976, 813 – 819). Die Fettzellen aus 10 Ratten werden dreimal durch Flotation mit jeweils 50 ml Homogenisationspuffer (25 ml Tris/HCl, pH 7.4, 0.25 M Sucrose, 1 mM EDTA, 1 mM DTT, 10 µg/ml Leupeptin, 10 µg/ml Antipain, 20 µg/ml Pepstatin) gewaschen und schließlich in 10 ml
- 25 Homogenisationspuffer aufgenommen. Die Fettzellen werden im Teflon-in-Glas Homogenisator (Braun-Melsungen) durch 10 Hübe bei 1500 rpm und 15°C homogenisiert. Das Homogenisat wird zentrifugiert (Sorvall SM24-Röhrchen, 5000 rpm, 10 min, 4°C). Der Unterstand zwischen der oben liegenden Fettschicht und dem Pellet wird abgenommen und die Zentrifugation wiederholt. Der daraus
- 30 resultierende Unterstand wird erneut zentrifugiert (Sorvall SM24-Röhrchen, 20000 rpm, 45 min, 4°C). Der Unterstand wird abgenommen und mit 1 g Heparin-Sepharose (Pharmacia-Biotech, CL-6B, 5 x gewaschen mit 25 mM Tris/HCl, pH 7.4, 150 mM NaCl) versetzt. Nach Inkubation für 60 min bei 4°C (in Intervallen von 15

min aufschütteln) wird der Ansatz zentrifugiert (Sorvall SM24-Röhrchen, 3000 rpm, 10 min, 4°C). Der Überstand wird durch Zugabe von Eisessig auf pH 5.2 gebracht und 30 min bei 4°C inkubiert. Die Präzipitate werden durch Zentrifugation (Sorvall SS34, 12000 rpm, 10 min, 4°C) gesammelt und in 2.5 ml 20 mM Tris/HCl, pH 7.0, 1 mM EDTA, 65 mM NaCl, 13 % sucrose, 1 mM DTT, 10 µg/ml
5 Leupeptin/Pepstatin/Antipain suspendiert. Die Suspension wird über Nacht bei 4°C gegen 25 mM Tris/HCl, pH 7.4, 50 % Glycerin, 1 mM DTT, 10 µg/ml Leupeptin, Pepstatin, Antipain dialysiert und dann auf eine Hydroxiapatit-Säule aufgetragen (0.1 g pro 1 ml Suspension, äquilibriert mit 10 mM Kaliumphosphat, pH 7.0, 30 %
10 Glycerin, 1 mM DTT). Die Säule wird mit vier Volumina Äquilibrierungspuffer bei einer Flußrate von 20 bis 30 ml/h gewaschen. Die HSL wird mit einem Volumen Äquilibrierungspuffer, der 0.5 M Kaliumphosphat enthält, eluiert, sodann dialysiert (s.o.) und 5- bis 10-fach konzentriert durch Ultrafiltration (Amicon Diaflo PM 10 Filter) bei 4°C. Die partiell gereinigte HSL kann 4 bis 6 Wochen bei -70°C aufbewahrt
15 werden.

Assay:

Für die Herstellung des Substrats werden 25-50 µCi [³H]Trioleoylglycerin (in Toluol), 6.8 µMol unmarkiertes Trioleoylglycerin und 0.6 mg Phospholipide
20 (Phosphatidylcholin/Phosphatidylinositol 3:1 w/v) gemischt, über N₂ getrocknet und dann in 2 ml 0.1 M KP_i (pH 7.0) durch Ultraschallbehandlung (Branson 250, Mikrospritze, Einstellung 1-2, 2 x 1 min im 1-min Intervall) aufgenommen. Nach Zugabe von 1 ml KP_i und erneuter Ultraschallbehandlung (4 x 30 sec auf Eis in 30-sec Intervallen) wird 1 ml 20% BSA (in KP_i) hinzugefügt (Endkonzentration
25 Trioleoylglycerin 1.7 mM). Für die Reaktion werden 100 µl Substratlösung zu 100 µl HSL-Lösung (HSL präpariert wie oben, verdünnt in 20 mM KP_i, pH 7.0, 1 mM EDTA, 1 mM DTT, 0.02% BSA, 20 µg/ml Pepstatin, 10 µg/ml Leupeptin) pipettiert und für 30 min bei 37°C inkubiert. Nach Zugabe von 3.25 ml Methanol/Chloroform/Heptan (10:9:7) und von 1.05 ml 0.1 M K₂CO₃, 0.1 M Borsäure (pH 10.5) wird gut gemischt
30 und schließlich zentrifugiert (800 x g, 20 min). Nach Phasentrennung wird ein Äquivalent der oberen Phase (1 ml) abgenommen und die Radioaktivität durch Flüssigszintillationsmessung bestimmt.

Auswertung:

- Substanzen werden üblicherweise in vier unabhängigen Ansätzen geprüft. Die Hemmung der enzymatischen Aktivität der HSL durch eine Testsubstanz wird durch den Vergleich mit einer nicht-gehemmten Kontrollreaktion bestimmt. Die Berechnung des IC₅₀-Wertes erfolgt über eine Hemmkurve mit mind. 10 Konzentrationen der Testsubstanz. Für die Analyse der Daten wird das Softwarepaket GRAPHIT, Elsevier-BIOSOFT, benutzt.

- 10 In diesem Test zeigten die Verbindungen die folgende Wirkung:

Verbindung Beispiel Nr.	IC ₅₀ (µM)
8	15
10	6
11	10
12	10
13	10
14	50
15	2
16	2
17	2
18	<1
19	5
33	4
34	3
35	3
36	2
37	3
38	<1
39	60

Die nachfolgenden Beispiele erläutern die Herstellungsmethoden näher, ohne sie einzuschränken.

5 Beispiele:

Beispiel 1:

4-Fluor-benzolsulfonsäure-morpholid (Zwischenprodukt)

10 Zur eisgekühlten Lösung von 19,5 g 4-Fluor-benzolsulfonsäure-chlorid in 100 ml Toluol wurden 20 g Morpholin getropft und die Mischung 1 Stunde am Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten wurde im Vakuum eingeeengt, mit Wasser verrührt, der Niederschlag abgesaugt, mit Wasser gewaschen und aus Isopropanol umkristallisiert.

Ausbeute: 16,9 g Fp.: 140°C

15

Beispiel 2:

4-Hydrazino-benzolsulfonsäure-morpholid (Zwischenprodukt)

20 5 g 4-Fluor-benzolsulfonsäure-morpholid wurden in 15 ml N-Methylpyrrolidon gelöst, mit 2,5 g Hydrazinhydrat versetzt und 1 Stunde auf 100°C erhitzt. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur wurden 75 ml Wasser zugefügt und bei Raumtemperatur gerührt. Nach 2 Stunden wurde der Feststoff abgesaugt und aus Isopropanol umkristallisiert.

Ausbeute: 3,2 g Fp.: 164°C

25 Analog wurde das folgende Beispiel hergestellt:

Beispiel 3:

4-Hydrazino-benzolsulfonsäure-(3,3,5-trimethyl-cyclohexyl)-amid (Zwischenprodukt)

Fp.: 129°C

30

Beispiel 4:

4-(3,3,5,5-Tetramethylcyclohexyl-oxi)nitrobenzol (Zwischenprodukt)

Zur Lösung von 7,8 g 3,3,5,5-Tetramethylcyclohexanol in 50 ml Dimethylformamid werden 1,3 g Natriumhydrid gefügt und die Mischung 30 Min bei 40-50°C gerührt.

- 5 Dann werden portionsweise insgesamt 7,0 g 4-Fluor-nitrobenzol zugefügt und die Mischung anschließend 3 Stunden auf 100°C erhitzt und auf Raumtemperatur abgekühlt. Nach Zusatz von 250 ml Eiswasser wird verrührt und der gebildete Feststoff abgesaugt und im Vakuum getrocknet..

Ausbeute: 8,6 g Fp.: 70°C

10

Beispiel 5:

4-(3,3,5,5-Tetramethylcyclohexyl-oxi)-anilin (Zwischenprodukt)

8,3 g 4-(3,3,5,5-Tetramethylcyclohexyloxi)-nitrobenzol werden in 500 ml Methanol in Gegenwart von 400 mg Platindioxid unter Normaldruck bis zum Ende der

- 15 Wasserstoffaufnahme hydriert. Nach dem Abfiltrieren des Katalysators wird die Lösung einrotiert und der Rückstand, ein allmählich erstarrendes, bräunliches Öl, ohne weitere Reinigung für die weiteren Umsetzungen verwendet.

Ausbeute: 7,3 g

20 Beispiel 6:

4-(3,3,5,5-Tetramethylcyclohexyl-oxi)-phenylhydrazin-hydrochlorid
(Zwischenprodukt)

Zur auf -10°C abgekühlten, gerührten Mischung bestehend aus 3,7 g 4-(3,3,5,5-Tetramethylcyclohexyl-oxi)-anilin, 7,5 ml Wasser und 15,5 ml konz. HCl wird die

- 25 Lösung von 1,13 g Natriumnitrit in 7,5 ml Wasser zugetropft und die Mischung bei -10°C 45 Min nachgerührt und anschließend zur Suspension von 9,3 g Zinndichlorid-dihydrat in 7 ml konz. HCl zugetropft. Der Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen, unter Stickstoff in 200 ml Wasser aufgeschlämmt und mit 100 ml 30%ige Natronlauge bei 10-15°C zersetzt. Der erneut sich bildende Niederschlag
- 30 wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen, in 200 ml Ether aufgenommen und mit Natriumsulfat getrocknet. Dann wird das Produkt mit etherischer HCl gefällt, abgesaugt und im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 2,1 g Fp.: 171°C

Beispiel 7:

N'-(4-Morpholinosulfonyl-phenyl)-hydrazino-ameisensäureethylester
(Zwischenprodukt)

- 5 Zur Mischung bestehend aus 0,275 g 4-Hydrazino-benzolsulfonsäure-morpholid, 5 ml Methylenchlorid und 1 ml Pyridin wurden vorsichtig unter Eiskühlung 114 mg Chlorameisensäureethylester zugetropft und dann unter langsamen Erwärmen auf RT gerührt. Nach Verdünnen mit 10 ml Wasser wurde das Produkt mit Essigester ausgeschüttelt, die Essigesterphase mehrmals mit Wasser gewaschen, über
- 10 Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Das so erhaltene ölige Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 0,25 g

Beispiel 8:

- 15 3-(4-Morpholinosulfonyl-phenyl)-5-ethoxi-1,3,4-oxdiazol-2-on
- Das Öl aus Beispiel 3 wurde in 5 ml Methylenchlorid aufgenommen und unter Umrühren und Eiskühlung mit 1 ml einer 20%igen toluolischen Phosgenlösung versetzt. Diese Mischung stand über Nacht bei Raumtemperatur und wurde mit weiteren 10 ml Methylenchlorid verdünnt und dann 3 mal mit Wasser gewaschen.
- 20 Nach dem Trocknen über Natriumsulfat wurde die Mischung im Vakuum eingeeengt und das Produkt durch Säulenchromatografie (Kieselgel, Lösungsmittel: Methanol:Methylenchlorid = 2 : 98) gereinigt.
- Ausbeute: 130 mg Fp.: 195°C

- 25 Die folgenden Beispiele wurden analog Beispiel 4 hergestellt:

Beispiel 9:

3-(4-Morpholinosulfonyl-phenyl)-5-methoxi-1,3,4-oxdiazol-2-on
Fp.: 164°C

30

Beispiel 10:

3-(4-Trifluormethoxi-phenyl)-5-methoxi-1,3,4-oxdiazol-2-on
Fp.: 52°C

Beispiel 11:

3-(4-Trifluormethoxy-phenyl)-5-ethoxy-1,3,4-oxdiazol-2-on

Fp.: 63°C

5

Beispiel 12:

3-(4-Trifluormethoxy-phenyl)-5-isopropoxy-1,3,4-oxdiazol-2-on

Fp.: Öl

10 Beispiel 13:

3-(4-Trifluormethoxy-phenyl)-5-butoxy-1,3,4-oxdiazol-2-on

Fp.: Öl

Beispiel 14:

15 3-(4-Trifluormethoxy-phenyl)-5-benzyloxy-1,3,4-oxdiazol-2-on

Fp.: Öl

Beispiel 15:

20 3-(4-(3,3,5-Trimethyl-cyclohexyl-amino-sulfonyl)-phenyl)-5-methoxy-1,3,4-oxdiazol-2-on

Fp.: 164°C

Beispiel 16:

25 3-(4-(3,3,5,5-Tetramethylcyclohexyl-oxi)-phenyl)-5-ethoxy-1,3,4-oxdiazol-2-on

Fp.: 111°C

Beispiel 17:

3-(3-Benzyloxy-phenyl)-5-methoxy-1,3,4-oxdiazol-2-on

Fp.: Öl

30

Beispiel 18:

3-(3-Benzyloxy-phenyl)-5-ethoxy-1,3,4-oxdiazol-2-on

Fp.: 85°C

Beispiel 19:

3-(3-Trifluormethoxy-phenyl)-5-ethoxy-1,3,4-oxdiazol-2-on

Fp.: Öl

5

Beispiel 20:

3-(3-Trifluormethoxy-phenyl)-5-methoxy-1,3,4-oxdiazol-2-on

Fp.: Öl

10 Beispiel 21:

3-(3-Trifluormethoxy-phenyl)-5-isopropoxy-1,3,4-oxdiazol-2-on

Fp.: Öl

Beispiel 22:

15 3-(4-(2,2,6,6-Tetramethyl-piperidin-4-yl-amino-sulfonyl)-phenyl)-5-methoxy-1,3,4-oxdiazol-2-on

Fp.: Harz

Beispiel 23:

20 3-(4-(2,2,6,6-Tetramethyl-piperidin-4-yl-amino-sulfonyl)-phenyl)-5-isopropoxy-1,3,4-oxdiazol-2-on

Fp.: Harz

Beispiel 24:

25 3-(4-(2-(Diisopropylaminoethyl)amino-sulfonyl)-phenyl)-5-methoxy-1,3,4-oxdiazol-2-on

Fp.: Öl

Beispiel 25:

30 3-(4-(2-(Diisopropylaminoethyl)amino-sulfonyl)-phenyl)-5-isopropoxy-1,3,4-oxdiazol-2-on

Fp.: Öl

Beispiel 26:

3-(4-(4-Methyl-piperazin-1-yl-sulfonyl)-phenyl)-5-isopropoxy-1,3,4-oxdiazol-2-on

Fp.: Harz

5 Beispiel 27:

3-(4-(4-Methyl-piperazin-1-yl-sulfonyl)-phenyl)-5-methoxy-1,3,4-oxdiazol-2-on

Fp.: Harz

Beispiel 28:

10 3-(3-(4,4,4-Trifluor-butyl-oxi)-phenyl)-5-ethoxy-1,3,4-oxdiazol-2-on

Fp.: Öl

Beispiel 29:

3-(3-(2-Diethylamino-ethyl-oxi)-phenyl)-5-ethoxy-1,3,4-oxdiazol-2-on

15 Fp.: Harz

Beispiel 30:

3-(4-(4-Chlorphenoxi)-phenyl)-5-methoxy-1,3,4-oxdiazol-2-on

Fp.: 68°C

20

Beispiel 31:

3-(4-(4-Chlorphenoxi)-phenyl)-5-isopropoxy-1,3,4-oxdiazol-2-on

Fp.: Öl

25 Beispiel 32:

3-(4-(3,3,5-Trimethyl-cyclohexyl-amino-sulfonyl)-phenyl)-5-isopropoxy-1,3,4-oxdiazol-2-on

Fp.: Öl

30 Beispiel 33:

3-(3-Phenoxi-phenyl)-5-methoxy-1,3,4-oxdiazol-2-on

Fp.: 89°C

Beispiel 34:

3-(3-Phenoxy-phenyl)-5-ethoxy-1,3,4-oxdiazol-2-on

Fp.: 50°C

5 Beispiel 35:

3-(3-Phenoxy-phenyl)-5-isopropoxy-1,3,4-oxdiazol-2-on

Fp.: 58°C

Beispiel 36:

10 3-(4-Phenoxy-phenyl)-5-methoxy-1,3,4-oxdiazol-2-on

Fp.: 83°C

Beispiel 37:

3-(4-Cyclohexyl-phenyl)-5-methoxy-1,3,4-oxdiazol-2-on

15 Fp.: Harz

Beispiel 38:

3-(3-(3,3,5,5-Tetramethyl-cyclohexyl-oxi)-phenyl)-5-methoxy-1,3,4-oxdiazol-2-on

Fp.: 68°C

20

Beispiel 39:

3-(4-Phenyl-phenyl)-5-methoxy-1,3,4-oxdiazol-2-on

Fp.: >260°C (Zers.)

25 Beispiel 40:

3-(3-(3-Methylphenoxy-methyl)-phenyl)-5-methoxy-1,3,4-oxdiazol-2-on

Fp.: 47°C

Beispiel 41:

30 3-(3-Phenyl-phenyl)-5-methoxy-1,3,4-oxdiazol-2-on

Fp.: 80°C

Beispiel 42:

3-(4-(3,3-Dimethylpiperidino-carbonyl)-phenyl)-5-methoxy-1,3,4-oxdiazol-2-on

Fp.: Harz

5 Beispiel 43:

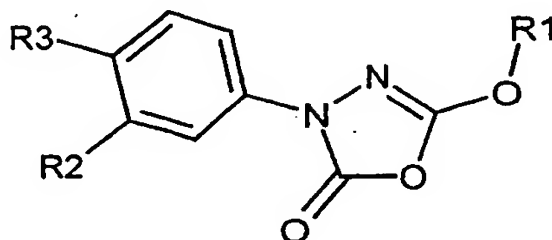
3-(4-(3,3,5,5-Tetramethyl-cyclohexyloxi)-phenyl)-5-isopropoxi-1,3,4-oxdiazol-2-on

Fp.: Harz

Patentansprüche

1. Substituierte 3-Phenyl-5-alkoxy-1,3,4-oxdiazol-2-onen der allgemeinen Formel 1,

5

1

worin

R¹ C₁-C₆-Alkyl, C₃-C₉-Cycloalkyl, wobei beide Gruppen gegebenenfalls durch Phenyl, das wiederum durch Halogen, C₁-C₄-Alkyl, O-C₁-C₄-Alkyl, Nitro, CF₃, ein- oder mehrfach substituiert sein kann, O-C₁-C₄-Alkyl, S-C₁-C₄-Alkyl, N(C₁-C₄-Alkyl)₂ ein- oder mehrfach substituiert sind und

10

R² und R³ unabhängig voneinander Wasserstoff, C₆-C₁₀-Aryl, C₃-C₈-Cycloalkyl, gegebenenfalls durch C₁-C₄-Alkyl substituiertes C₆-C₁₀-Aryloximethyl, gegebenenfalls durch Halogen, CF₃ oder C₁-C₄-Alkyl ein- oder mehrfach substituiertes O-Benzyl, O-C₆-C₁₀-Aryl oder O-C₃-C₈-Cycloalkyl, ein- oder mehrfach durch Fluor, C₆-C₁₀-Aryl oder Amino substituiertes O-C₁-C₆-Alkyl, wobei Amino wiederum durch C₁-C₄-Alkyl ein- oder mehrfach substituiert sein kann, SO₂-NH-C₁-C₆-Alkyl, gegebenenfalls durch N(C₁-C₆-Alkyl)₂ substituiert, SO₂-NH-(2,2,6,6-tetramethylpiperidin-4-yl), SO₂-NH-C₃-C₈-Cycloalkyl, gegebenenfalls durch C₁-C₄-Alkyl ein- oder mehrfach substituiert, SO₂-N(C₁-C₆-Alkyl)₂ oder COX bedeuten,

15

20

wobei X für O-C₁-C₆-Alkyl, NH-C₁-C₆-Alkyl, NH-C₃-C₈-Cycloalkyl oder N(C₁-C₆-Alkyl)₂ steht, und

N(C₁-C₆-Alkyl)₂ auch für Pyrrolidino, Piperidino, Morpholino, Thiomorpholino oder Piperazino stehen kann, die gegebenenfalls durch C₁-C₄-Alkyl, Benzyl, C₆-C₁₀-Aryl, CO-C₁-C₄-Alkyl, CO-C₆-C₁₀-Aryl, CO-O-C₁-C₄-Alkyl, SO₂-C₁-C₄-Alkyl oder SO₂-C₆-C₁₀-Aryl substituiert sein können,

25

mit der Maßgabe, dass R² und R³ nicht gleichzeitig Wasserstoff bedeuten

sowie deren physiologisch verträgliche Salze und optische Isomere.

2. Substituierte 3-Phenyl-5-alkoxi-1,3,4-oxdiazol-2-one der Formel 1 gemäß Anspruch 1, worin einer der Reste R^2 oder R^3 Wasserstoff bedeutet.

5

3. Substituierte 3-Phenyl-5-alkoxi-1,3,4-oxdiazol-2-one der Formel 1 gemäß den Ansprüchen 1 bis 2, worin

R^1 C_1 - C_6 -Alkyl, das gegebenenfalls durch Phenyl substituiert sein kann, bedeutet.

10

4. Substituierte 3-Phenyl-5-alkoxi-1,3,4-oxdiazol-2-one der Formel 1 gemäß den Ansprüchen 1 bis 3, worin

R^2 und R^3 unabhängig voneinander Wasserstoff, C_6 - C_{10} -Aryl, C_3 - C_8 -Cycloalkyl, gegebenenfalls durch C_1 - C_4 -Alkyl substituiertes C_6 - C_{10} -Aryloximethyl,

15

gegebenenfalls durch C_1 - C_4 -Alkyl oder Halogen ein- oder mehrfach

substituiertes O-Benzyl O- C_6 - C_{10} -Aryl oder O- C_3 - C_8 -Cycloalkyl, ein- oder

mehrfach durch Fluor, C_6 - C_{10} -Aryl oder Amino substituiertes O- C_1 - C_6 -Alkyl,

wobei Amino wiederum durch C_1 - C_4 -Alkyl ein- oder mehrfach substituiert sein

kann, SO_2 -NH- C_1 - C_6 -Alkyl, gegebenenfalls durch $N(C_1$ - C_6 -Alkyl) $_2$ substituiert,

20

SO_2 -NH-(2,2,6,6-tetramethylpiperidin-4-yl), SO_2 -NH- C_3 - C_8 -Cycloalkyl,

substituiert durch C_1 - C_4 -Alkyl, SO_2 -N(C_1 - C_6 -Alkyl) $_2$ oder CO-N(C_1 - C_6 -Alkyl) $_2$

bedeuten, und

N(C_1 - C_6 -Alkyl) $_2$ auch für Piperidino, Morpholino oder Piperazino stehen kann,

die gegebenenfalls durch C_1 - C_4 -Alkyl substituiert sein können.

25

5. Substituierte 3-Phenyl-5-alkoxi-1,3,4-oxdiazol-2-one der Formel 1 gemäß den Ansprüchen 1 bis 4, worin

R^2 Wasserstoff, C_6 - C_{10} -Aryl, O- C_6 - C_{10} -Aryl, gegebenenfalls durch C_1 - C_4 -Alkyl substituiertes C_6 - C_{10} -Aryloximethyl, O-Benzyl, ein- oder mehrfach durch Fluor oder Amino substituiertes O- C_1 - C_6 -Alkyl, wobei Amino wiederum durch C_1 - C_4 -Alkyl ein- oder mehrfach substituiert sein kann, gegebenenfalls durch C_1 - C_4 -Alkyl ein- oder mehrfach substituiertes O- C_3 - C_8 -Cycloalkyl und

30

R³ Wasserstoff, C₆-C₁₀-Aryl, C₃-C₈-Cycloalkyl, gegebenenfalls durch C₁-C₄-Alkyl oder Halogen ein- oder mehrfach substituiertes O-C₆-C₁₀-Aryl oder O-C₃-C₈-Cycloalkyl, ein- oder mehrfach durch Fluor substituiertes O-C₁-C₆-Alkyl, SO₂-NH-C₁-C₆-Alkyl, gegebenenfalls durch N(C₁-C₆-Alkyl)₂ substituiert, SO₂-NH-(2,2,6,6-tetramethylpiperidin-4-yl), SO₂-NH-C₃-C₈-Cycloalkyl, ein- oder mehrfach substituiert durch C₁-C₄-Alkyl, SO₂-N(C₁-C₆-Alkyl)₂ oder CO-N(C₁-C₆-Alkyl)₂ bedeuten, und N(C₁-C₆-Alkyl)₂ auch für Piperidino, Morpholino oder Piperazino steht, die gegebenenfalls durch C₁-C₄-Alkyl substituiert sein können.

6. Substituierte 3-Phenyl-5-alkoxi-1,3,4-oxdiazol-2-one der Formel 1 gemäß den Ansprüchen 1 bis 5, worin

R¹ für Methyl, Ethyl, Butyl, Isopropyl oder Benzyl steht und

R² für Wasserstoff, Trifluormethoxi, Trifluorbutoxi, 3,3,5,5-

Tetramethylcyclohexyloxi, Benzyloxi, Phenoxi, Phenyl, 2-Diethylamino-ethyloxi oder 3-Methylphenoxi-methyl, und

R³ für Wasserstoff, Trifluormethoxi, 3,3,5,5-Tetramethylcyclohexyloxi, Phenoxi, 4-Chlorphenoxi, Cyclohexyl, Phenyl, Morpholinosulfonyl, 3,3,5-Trimethylcyclohexyl-aminosulfonyl, 2,2,6,6,-Tetramethyl-piperidin-4-yl-aminosulfonyl, 2-(Diisopropylaminoethyl)amino-sulfonyl, 4-Methyl-piperazin-1-yl-sulfonyl, 3,3,-Dimethylpiperidino-carbonyl oder 3,5-Dichlorphenoxi stehen.

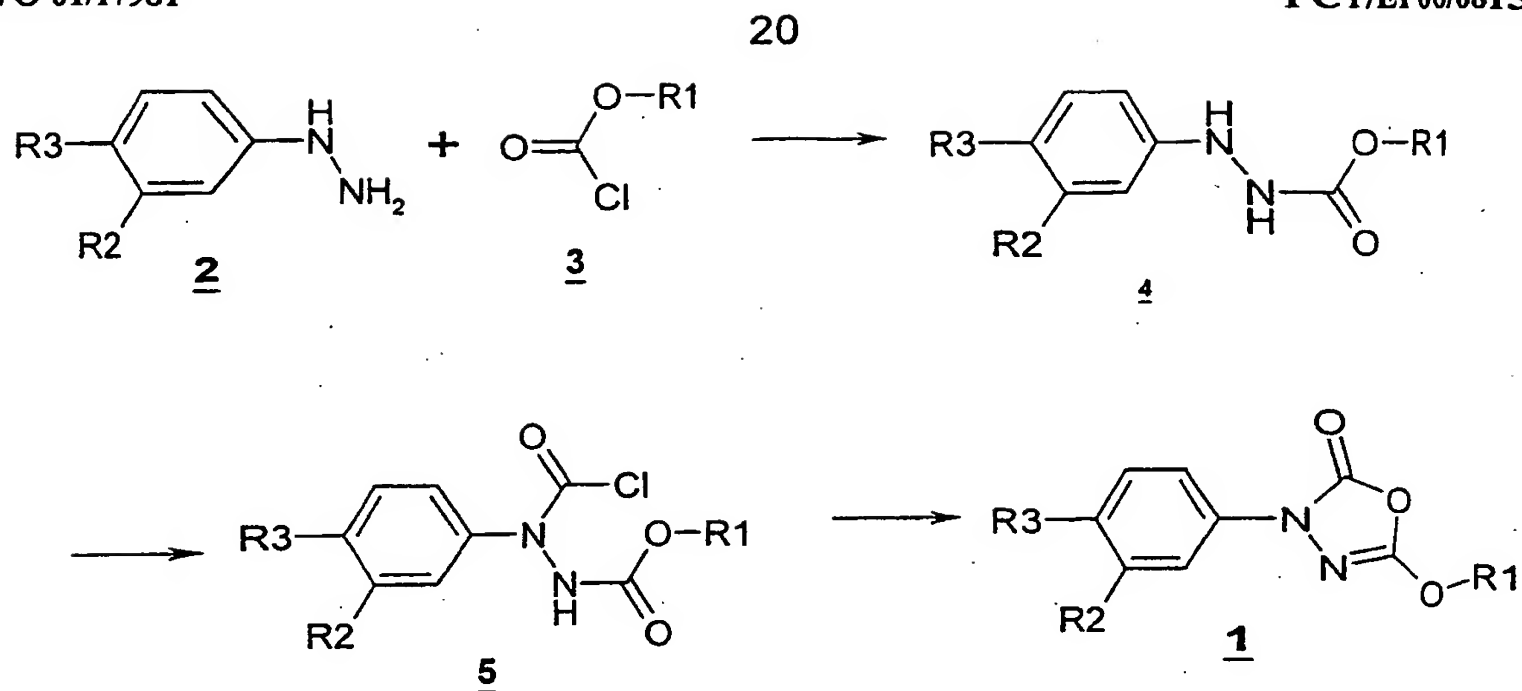
7. Substituierte 3-Phenyl-5-alkoxi-1,3,4-oxdiazol-2-one der Formel 1 gemäß den Ansprüchen 1 bis 6, worin

R¹ für Methyl, Ethyl, Butyl, Isopropyl oder Benzyl steht und

R² für Wasserstoff, Trifluormethoxi, 3,3,5,5-Tetramethylcyclohexyloxi, Benzyloxi oder Phenoxi und

R³ für Wasserstoff, Trifluormethoxi, 3,3,5,5-Tetramethylcyclohexyloxi, Phenoxi, Cyclohexyl, Phenyl, Morpholinosulfonyl oder 3,3,5-Trimethylcyclohexyl-aminosulfonyl stehen.

8. Verfahren zur Herstellung der substituierten 3-Phenyl-5-alkoxi-1,3,4-oxdiazol-2-one der Formel 1 gemäß den Ansprüchen 1 bis 7, gekennzeichnet durch



Umsetzung von Hydrazinen der allgemeinen Formel 2 mit Chlorameisensäureestern der Formel 3 oder anderen reaktiven Kohlensäureesterderivaten, worin R^1 , R^2 und R^3 wie in den Ansprüchen 1 bis 7 definiert sind, zu den Verbindungen der Formel 4, welche mit Phosgen, Carbonyldiimidazol oder Diphosgen acyliert und zyklisiert werden zu den Verbindungen der Formel 1.

9. Substituierte 3-Phenyl-5-alkoxi-1,3,4-oxdiazol-2-one der Formel 1 gemäß den Ansprüchen 1 bis 7 mit hemmender Wirkung der hormonsensitiven Lipase HSL.
10. Arzneimittel enthaltend ein substituiertes 3-Phenyl-5-alkoxi-1,3,4-oxdiazol-2-on der Formel 1 gemäß den Ansprüchen 1 bis 7.
11. Verwendung der substituierten 3-Phenyl-5-alkoxi-1,3,4-oxdiazol-2-one der Formel 1 gemäß den Ansprüchen 1 bis 7 als Heilmittel.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 00/08150

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D271/113 C07D413/12 A61K31/4245 A61P3/10

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 96 13264 A (ELI LILLY AND COMPANY) 9 May 1996 (1996-05-09) the whole document -----	1

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

19 December 2000

Date of mailing of the international search report

02/01/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Allard, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Intern. Application No

PCT/EP 00/08150

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9613264 A	09-05-1996	US 5641796 A	24-06-1997
		AU 3971995 A	23-05-1996
		CA 2203277 A	09-05-1996
		EP 0789570 A	20-08-1997
		JP 10508030 T	04-08-1998

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Intern. nationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/08150

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07D271/113 C07D413/12 A61K31/4245 A61P3/10

Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07D A61K A61P

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 96 13264 A (ELI LILLY AND COMPANY) 9. Mai 1996 (1996-05-09) das ganze Dokument -----	1

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung: die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung: die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

19. Dezember 2000

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

02/01/2001

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Allard, M

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/08150

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9613264 A	09-05-1996	US 5641796 A	24-06-1997
		AU 3971995 A	23-05-1996
		CA 2203277 A	09-05-1996
		EP 0789570 A	20-08-1997
		JP 10508030 T	04-08-1998
<hr/>			